2

PERSISTENŢA STATUSULUI PROINFLAMATOR ŞI RECURENŢA ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC

A. Bulboacă, Adriana Bulboacă
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Iuliu Haţieganu“, Cluj-Napoca

Rezumat

Introducere şi obiective: asocierea dintre leucocitoză, concentraţia plasmatică crescută a fibrinogenului şi a proteinei C reactive (CRP) şi boala cerebrovasculară au fost menţionate în numeroase studii. Scopul acestei lucrări a fost de a evalua implicarea acestor parametri în AVC ischemic recurent precum şi de a evalua o eventuală corelaţie a acestora cu mărimea infarctului cerebral.

Metode: concentraţia plasmatică a fibrinogenului, CRP şi numărul leucocitelor din sângele periferic au fost evaluate la trei grupuri de subiecţi: grupul 1 (control) subiecţi sănătoşi; grupul 2 – subiecţi cu AVC ischemic fără recurenţe la interval de un an; grupul 3 – pacienţi cu AVC ischemic şi unul sau mai multe AVC ischemice repetitive pe parcursul unui an de la primul AVC. Mărimea infarctului cerebral s-a evaluat cu ajutorul rezonanţei magnetice nucleare (RMN).

Rezultate: la interval de 1 an de la primul AVC ischemic, grupul 3 prezintă o creştere persistentă a nivelului plasmatic al fibrinogenului şi CRP, precum şi leucocitoză.

Concluzii: aceste rezultate sugerează că leucocitoza, nivelul crescut al concentraţiei plasmatice a CRP şi a fibrinogenului se pot constitui în importanţi factori de risc pentru AVC ischemic repetitiv, subliniind rolul important al fenomenului inflamator în recurenţa ischemiei cerebrale.

Cuvinte cheie: ischemie cerebrală, fibrinogen, proteina C reactivă, reacţie de fază acută.

Abstract

Background and objectives: an association between elevated white blood cell count, fibrinogen or C-rective protein (CRP) plasma concentration and cerebrovascular diseases was previous observed. The objectives of this study were to evaluate the implication of high level of these parameters in recurent stroke and to find a correlation between infarction size and proinflammatory markers.

Method: the plasma level of fibrinogen, CRP and white blood cell (WBC) count were evaluated in three groups of patients: group 1 (control)- healthy subjects; group 2- patients with ischemic stroke without recurent stroke; group 3- patients with ischemic stroke and recurences of ischemic stroke (in the first year after instalation of symptoms). Cerebral infarction size was evaluated by magnetic resonance imaging (MRI).

Results: after one years we found a persistent elevated WBC, CRP and plasma fibrinogen in group 3 of patients.

Conclusions: these results suggests that higher WBC, fibrinogen and plasma CRP level are important risk factors in ischemic stroke, which may indicate a role of inflammation in recurent cerebral ischemia.

Key words: cerebral ischemia, fibrinogen, C reactive protein, acute phase reaction.

INTRODUCERE

Răspunsul inflamator acut sistemic la injuria tisulară, caracterizat prin creşterea sintezei şi a concentraţiei plasmatice a proteinelor de fază acută cum sunt fibrinogenul (F), proteina C reactivă (CRP) precum şi leucocitoza (Lc), pot avea o importanţă semnificativă în etiopatogenia accidentului vascular cerebral ischemic (1).

Concentraţia crescută a fibrinogenului plasmatic este amplu documentată ca fiind unul din factorii de risc independenţi în patogenia AVC ischemic. Multiplii stimuli au fost identificaţi ca fiind răspunzători de creşterea sintezei acestei proteine. Printre aceştia cei mai importanţi sunt fumatul şi procesul aterosclerotic – în cazul primului episod de AVC ischemic. În cazul AVC în repetiţie se adaugă sinteza crescută a fibrinogenului în cadrul răspunsului de fază acută asociat procesului de necroză tisulară consecutiv infarctului cerebral (2, 3).

Concentraţia crescută a CRP este identificată ca şi factor de risc independent atât pentru infarctul miocardic acut cât şi pentru AVC ischemic.

În cazul AVC ischemic este avansată ideea conform căreia există o interdependenţă între nivelul plasmatic al CRP şi gradul severităţii histopatologice şi clinice a AVC ischemic (4, 5).

În ceea ce priveşte leucocitoza în AVC ischemic, aceasta poate constitui un factor de risc important, de obicei asociat cu creşterea F şi a CRP. În plus, activării

funcţiei leucocitare i se atribuie un rol major în leziunile cerebrale asociate fenomenului de reperfuzie (6, 7).

OBIECTIVE

Obiectivele lucrării au fost de a evalua nivelul plasmatic al F, CRP şi numărului leucocitelor din sângele periferic la pacienţi cu AVC ischemic în repetiţie (la interval de 1 an de la ultimul AVC ischemic) comparativ cu pacienţii cu AVC ischemic care nu au repetat fenomenele ischemice cerebrale (la acelaşi interval de timp). Totodată s-a căutat existenţa unei corelaţii între nivelul creşterii CRP şi al F.

PACIENŢI ŞI METODE

Pacienţii incluşi în studiu, internaţi în Spitalul Clinic de Recuperare, au fost evaluaţi la 24 de ore de la instalarea simptomatologiei clinice (T1) şi la interval de un an (T2). Astfel s-au luat în studiu 3 grupuri de subiecţi: grupul 1 – voluntari sănătoşi; grupul 2 – pacienţi cu AVC ischemic, fără repetiţie la interval de un an; grupul 3 – pacienţi cu AVC ischemic cu repetiţie la interval de un an. Toţi pacienţii incluşi în studiu au prezentat infarct cerebral cu localizări şi dimensiuni variate, evaluat prin rezonanţă magnetică nucleară (RMN) la 24 de ore de la instalarea simptomatologiei. Nu s-au luat în studiu pacienţi cu accident ischemic tranzitor regresiv sau hemoragie cerebrală. Concomitent s-au evaluat următoarele investigaţii de laborator: nivelul plasmatic al fibrinogenului şi CRP, numărul leucocitelor din sângele periferic, glicemia bazală, nivelul plasmatic al hemoglobinei glicozilate (HbA_{1c}), al HDL-CST şi LDL-CST. Au fost excluşi din studiu pacienţii cu diabet zaharat. Pacienţii cu potenţiale surse cardiace de embolii au fost excluşi după evaluarea ecocardiografică. Nu au fost admişi în studiu pacienţii cu fibrilaţie atrială sau alte tulburări de ritm cardiac. La toţi pacienţii incluşi în studiu s-au utilizat strategii terapeutice şi principii de profilaxie secundară pentru patologia cerebro-vasculară asemănătoare. Prelucrarea statistică a datelor s-a făcut cu testul t-Student. Valorile parametrilor analizaţi statistic sunt exprimate ca şi medii ± SEM. Pentru stabilirea corelaţiilor dintre parametrii determinaţi s-a calculat coeficientul de corelaţie „r" (testul Pearson).

REZULTATE

Caracteristicile generale ale pacienţilor luaţi în studiu, comparativ cu lotul martor sunt redate în tabelul 1.

Valorile parametrilor caracteristici statusului inflamator sunt redate în tabelul 2.

A existat o corelaţie liniară pozitivă între nivelul crescut al fibrinogenului şi al CRP la T1 (r = 0,68).

S-a găsit o corelaţie liniară pozitivă semnificativă între nivelul plasmatic al fibrinogenului şi CRP (la T1) şi mărimea infarctului cerebral (redată în tabelul 3).

DISCUŢII

Nivelul semnificativ crescut al fibrinogenului plasmatic la ambele grupuri de pacienţii cu AVC ischemic, atât la T1 cât şi la T2, ne determină să considerăm acest parametru ca şi un important factor de risc pentru AVC ischemic care rămâne relativ puţin influenţabil terapeutic sau în cursul profilaxiei secundare. La T2 fibrinogenul plasmatic se menţine în continuare crescut numai la grupul 3. Acest rezultat poate sugera că la pacienţii care prezintă un AVC

Tabelul 1
Caracteristicile generale ale pacienţilor

Parametru	Grupul 1 (control)	Grupul 2		Grupul 3	
		T1	T2	T1	T2
Număr de subiecţi	20	56		48	
Vârstă	56 ± 6,5	59 ± 7,3		61, 5 ± 7,25	
Sex (bărbaţi/femei)	13/7	34/22		31/17	
Tensiune arterială sistolică (mmHg)	133, 7 ± 7,85	145,3 ± 10,6	130,6 ± 9,45	147, 7 ± 11,45	143, 25 ± 7,25
Tensiune arterială diastolică (mmHg)	80,5 ± 6,75	97,3 ± 6,67	87,6 ± 7,75	98,54 ± 5,65	91,5 ± 5,55
Glicemia bazală (mg/dL)	87,75 ± 7,45	89, 7 ± 6,3	90,5 ± 8,35	88,34 ± 6,35	89, 3 ± 7,75
Hb A_{1c} (%)	5,4 ± 0,55	5,35 ± 0,75	5,55 ± 1,05	5,75 ± 0,9	5,82 ± 0,95
LDL-CST (mg/dL)	150,5 ± 10,72	225, 74 ± 20,7*	210, 5 ± 17,3*	235, 4 ± 19,7*	229,3 ± 22,6*
HDL-CST (mg/dL)	43,7 ± 7,75	56,85 ± 5,35	55,72 ± 6,65	58,13 ± 6,5*	56,3 ± 5,67
Fumători /nefumători	7/13	31/25		36/12	

p< 0,001 (comparativ cu grupul 1).

Tabelul 2
Nivelul plasmatic al F, al CRP şi numărul leucocitelor din sângele periferic

Parametru	Grupul 1 (control)	Grupul 2		Grupul 3	
		T1	T2	T1	T2
F (mg/dL)	220,45 ± 17,23	315,57 ± 20,65*	243,6 ± 17,35	401,3 ± 19,61**	300,05 ± 16,74**
CRP (mg/dL)	1,23 ± 0,5	7,15 ± 1,23*	4,45 ± 0,97	7,35 ± 1,12*	6,95 ± 0,87*
Număr leucocite ($x10^3/mm^3$)	6,3 ± 1,85	8,95 ± 0,9*	7,42 ± 1.05	10,85 ± 1,07*	9,65 ± 0,85*
Număr PMN ($x10^3/ mm^3$)	5,5 ± 0,75	5,98 ± 0,8	5,63 ± 0,65	6,35 ± 0,55*	6,25 ± 0,7*

* p < 0,05 ; ** p< 0,001

Tabelul 3
Coeficientul de corelaţie „r" la compararea nivelului fibrinogenului plasmatic şi al CRP cu mărimea infarctului cerebral (evaluare RMN).

Parametru examinat	Grupul 2	Grupul 3
Mărimea infarctului cerebral (cm)	3,7 ± 0,25 / 2,2 ± 0,12	4,4 ± 0,21 / 2,9 ± 0,14
r_1 (corelaţia mărimii infarctului cerebral cu nivelul plasmatic al fibrinogenului)	0,61	0,75
r_2 (corelaţia mărimii infarctului cerebral cu nivelul plasmatic al CRP)	0, 58	0,71

ischemic repetitiv menţinerea unei reacţii de fază acută este importantă. Găsirea unor markeri inflamatori crescuţi imediat după instalarea AVC ischemic se poate constitui într-un factor de prognostic rezervat în supravieţuirea pe termen lung a acestor pacienţi (8). Gonzales şi col., susţin că persistenţa markerilor inflamatori după un AVC ischemic se datorează unui proces aterosclerotic avansat asociat (9). Statusul inflamator persistent este legat intim de mecanismele trombogenezei (10). Pe de altă parte, menţinerea unui status trombogenetic poate influenţa semnificativ atât recurenţa AVC ischemic cât şi supravieţuirea pacienţilor (11, 12). Deşi la grupurile noastre de studiu nivelul tensiunii arteriale sistolice şi diastolice nu a fost semnificativ crescut faţă de grupul de control, există autori care găsesc o creştere semnificativă a fibrinogenului la pacienţi cu hipertensiune arterială (creşterea fibrinogenului fiind corelată semnificativ cu creşterea tensiunii arteriale diastolice) (13). La pacienţii cu AVC ischemic este de asemenea semnificativă asocierea creşterii atât a fibrinogenului cât şi a CRP cu fumatul (14). Este posibil ca la grupul 3, fumatul să contribuie la menţinerea unui nivel plasmatic al fibrinogenului şi al CRP ridicat, numărul pacienţilor fumători din acest grup fiind mai mare decât în grupul 2.

Corelaţiile semnificative dintre nivelul plasmatic crescut al fibrinogenului, al citokinelor proinflamatorii plasmatice şi mărimea infarctului cerebral, găsite de alţi autori, susţin ipoteza conform căreia există o contribuţie a ţesutului cerebral infarctat la condiţionarea creşterii proteinelor de fază acută (15)

Având în vedere că la grupul 3 există o importantă corelaţie între nivelul fibrinogenului şi al CRP plasmatic la T1 şi mărimea infarctului cerebral putem deduce că volumul ţesutului infarctat este cu atât mai mare cu cât fenomenele inflamatorii asociate procesului aterosclerotic sunt mai accentuate. Ulterior, ţesutul infarctat se constituie el însuşi într-un stimul al reacţiei de fază acută (2,3). Acest mecanism poate contribui la menţinerea unui nivel crescut al acestor proteine plasmatice la T2, constituindu-se astfel într-un factor de risc suplimentar pentru recurenţa AVC. Se creează astfel un cerc vicios, gradul fenomenului inflamator asociat procesului aterosclerotic influenţează mărimea infarctului cerebral, care la rândul său, prin stimularea sintezei de fibrinogen şi CRP, duce la creşterea riscului recurenţei AVC ischemic.

Nivelul crescut al CRP se poate datora creşterii sintezei hepatice a acestei proteine de fază acută sub influenţa unor citokine (IL-6, IL-1) (16). Există autori care susţin o creştere accentuată asociată cu existenţa unui proces aterosclerotic avansat (17). Nivelul plasmatic al CRP după un AVC ischemic se poate menţine crescut, independent de tratamentele medicamentoase hipotensoare, de tratamentele care ajustează nivelul plasmatic al HDL-CST şi LDL-CST sau de eliminarea fumatului (18).

Deşi nivelul plasmatic crescut atât al fibrinogenului, cât şi al CRP a fost inclus pe lista factorilor de risc pentru AVC ischemic, mecanismul corelării acestora cu mărimea infarctului cerebral este complex. În ceea ce priveşte nivelul plasmatic al CRP, se consideră că persistenţa unor concentraţii crescute reflectă extinderea infarctului cerebral (19). Oricum nivelul plasmatic al CRP (ca şi factor de risc pentru recurenţa AVC) în diferite stadii temporale de evoluţie a unui infarct cerebral nu este încă precis stabilit.

Numărul leucocitelor din sângele periferic se menţine semnificativ crescut la pacienţii din grupul 3 la un an de la primul episod ischemic. De asemenea, leucocitoza se însoţeşte de neutrofilie. La pacienţii grupului 2 se constată o diminuare a acestora la T2, faţă de valorile obţinute la T1. Acest fapt sugerează că leucocitele, alături de plachete, pot contribui atât la iniţierea primului episod ischemic cerebral cât şi la recurenţa acestuia. Un număr crescut de leucocite poate avea consecinţe hemoreologice semnificative datorită contribuţiei la menţinerea unui status protrombotic (20,21). Pacienţii cu AVC ischemic prezintă un număr semnificativ mai mare de agregate leucocitare circulante comparativ cu subiecţii sănătoşi (22). Creşterea numărului de leucocite este semnificativ mai mare la pacienţii cu plăci aterosclerotice cu grosimea mai mare de 4 mm la nivelul arcului aortic. Aceste dimensiuni ale plăcilor aterosclerotice se asociază cu un risc crescut de AVC ischemic (23). Pe de altă parte, infiltratul inflamator de la nivelul ţesutului infarctat are un rol esenţial în leziunile ţesutului cerebral, fiind substratul stresului oxidativ asociat fenomenului de reperfuzie (24). Astfel, leucocitoza poate avea mai multe semnificaţii: poate fi un important factor de risc atât pentru primul apisod de AVC ischemic cât şi pentru recurenţa acestuia; poate contribui la mecanismele lezionale asociate fenomenului de reperfuzie; contribuie la procesele de reparaţie tisulară consecutive infarctului cerebral (25). Există autori care susţin că un număr crescut de leucocite în sângele periferic constituie un important factor de risc cardiovascular, independent de fumat sau de alţi factori de risc (26). De asemenea, s-a găsit un număr crescut de leucocite în sângele periferic preponderent la pacienţi sub 65 de ani (parametru caracteristic şi pentru loturile noastre de studiu) (27). Neutrofilia este asociată de alţi autori cu mărimea infarctului cerebral la 72 ore după instalarea simptomatologiei (28).

Departe de a fi încheiate, studiile extrem de numeroase, care încearcă să descifreze mecanismele patogenetice ale AVC ischemic, demonstrează imensa preocupare pentru încercarea de a contracara măcar parţial morbiditatea şi mortalitatea extrem de mari asociate acestei afecţiuni.

CONCLUZII

Supravegherea parametrilor pro-inflamatori, cum sunt nivelul plasmatic al fibrinogenului şi CRP precum şi a numărului de leucocite din sângele periferic, după un prim episod de AVC ischemic, este importantă. Menţinerea unor niveluri crescute ale acestor parametri se pot constitui în factori de risc pentru recurenţa AVC. Sunt necesare însă studii pe grupuri mai mari de pacienţi pentru confirmarea deplină a acestor rezultate. Descifrarea mecanismelor prin care aceşti parametri se constituie în factori de risc pentru AVC ischemic deschide calea unor noi strategii de profilaxie sau terapeutice în boala cerebro-vasculară.

BIBLIOGRAFIE

1. **Grau AJ, Buggle F, Becker H şi col –** The association of leucocyte count, fibrinogen, C-reactive protein with vascular risk factors and ischemic vascular disease, *Thromb Res*, 1996, 82: 245- 255.
2. **Eidelman RS, Henneken CH –** Fibrinogen: a predictor of stroke and marker of atherosclerosis, *Eur Heart J*, 2003, 24: 499-500.
3. **Koening W –** Fibrinogen in cardiovascular disease: an update, *Thromb Haemost*, 2003, 89: 601-9.
4. **Di Napoli M, Papa F –** Clinical use of C-reactive protein for prognostic stratification in ischemic stroke: has the time come for including it in patients risk profile?, *Stroke*, 2003, 34: 375-376.
5. **Curb JD, Abbot RD, Rodroguez BL şi col –** C-reactive protein and the future risk of thromembolic stroke in healthy men, *Circulation*, 2003, 107: 2016-20.
6. **Nadav L, Gur AY, Korczyn AD şi col –** Stroke in hospitalized patients: are there special risk factors?, *Cerebrovasc Dis*, 2002, 13: 127-31.
7. **Hou ST, Mac Manus JR –** Molecular mechanisms of cerebral ischemic-induced neuronal death, *Int Rev Cytol*, 2002, 221: 93-108.
8. **Anuk T, Assayag EB, Rotstein R şi col –** Prognostic implication of admission inflammatory profile in acute ischemic neurological events, *Acta Neurol Scand*, 2002, 106: 196-9.
9. **Gonzales A, Guerrero MM, Garay SF –** Inflammatory mechanisms, arteriosclerosis and ischemic stroke: clinical data and perspectives, *Rev Neurol*, 2002, 35: 452-62.
10. **Shebuski RJ, Kilggore KS –** Role of inflammatory mediators in thrombogenesis, *J Pharmacol Exp Therap*, 2002, 300: 729-35.
11. **Lip GY, Blann AD, Farooqui IS şi col –** Sequential alteration in haemorheology, endothelial dysfunction, platelet activation and thrombogenesis in relation to prognosis following acute stroke: The West Birmingham Stroke Project, *Blood Coagul Fibrinol*, 2002, 13: 339-47.
12. **Lansbury AJ, Grant PJ, Catto AJ şi col –** Atherothrombotic risk factors in subjects with family history of stroke, *Cerebrovasc Dis*, 2002, 14: 153-60.
13. **Engstrom G, Lind P, Hedblad B şi col –** Long-term effects of inflammation-sensitive plasma proteins and systolic blood pressure on incidence of stroke, *Stroke*, 2002, 33: 2744-9.
14. **Fassbender K, Rossol S, Kammer T şi col –** Proinflammatory cytokines in serum of patients with acute cerebral ischemia: kinetics of secretion and relation to extend brain damage and outcome of diseases, *J Neurol Sci*, 1994, 122: 135-139.
15. **Haustein KO, Krause J, Haustein H şi col –** Effects of cigarette smoking or nicotine replacement on cardiovascular risk factors and parametres of haemorheology, *J Intern Med*, 2002, 252: 130-9.
16. **Beamer NB, Coull BM, Clark WM şi col –** Interleukin-1 and interleukin-6 receptor antagonsits in acute stroke, *Ann Neurol*, 1995, 37: 800-805.
17. **Blake GJ, Ridker PM –** Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction, *J Intern Med*, 2002, 252: 283-94.
18. **Rost NS, Wolf PA, Kase CS şi col –** Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: The Framingham Study, *Stroke*, 2001, 32: 2575-9.
19. **Di Napoli M, Papa F, Bocola F –** C-reactive protein in ischemic stroke, an independent prognostic factor, *Stroke*, 2001, 32: 917-25.
20. **Kazmierski R, Guzik P, Ambrosius W şi col –** Leucocytosis in the first day of acute ischemic stroke as a prognostic factor of disease progression, *Wiad Lek*, 2001, 54: 143-51.
21. **Nadav L, Gur AY, Korczyn AD şi col –** Stroke in hospitalised patients: are there special risk fators?, *Cerebrovasc Dis*, 2002, 13: 127-31.
22. **Galante A, Silvestrini M, Stanzione P şi col –** Leucocyte aggregation in acute cerebrovascular disease, *Acta Neurol Scand*, 1992, 86: 446-9.
23. **Elkind MS, Sciacca R, Boden-Albala B şi col –** Leucocyte count is associated with aortic arch plaque thickness, *Stroke*, 2002, 33: 2587-92.
24. **Leuret D, Beray-Berthat V, Palmier B şi col –** Changes in oxidative stress, iNOS activity and neutrophil infiltration in severe transient focal cerebral ischemia in rats, *Brain Res*, 2002, 958: 166-75.
25. **Emsley HC, Tyrell PJ –** Inflammation and infection in clinical stroke, *J Cereb Blood Flow Metab*, 2002, 22: 1399-419.
26. **Brown DW, Giles WH, Croft JB –** White blood cell count: an independent predictor of coronary heart disease mortality among a national cohort, *J Clin Epidemiol*, 2002, 54: 316-22.
27. **Prentice RL, Szatrowski TP, Kato H şi col –** Leukocyte counts and cerebrovascular disease, *J Chronic Dis*, 1982, 35: 703-14.
28. **Suzuki S, Kelley RE, Reyes-Iglesias Y şi col –** Cerebrospinal fluid and periphereal white blood cell response to acute cerebral ischemia, *South Med J*, 1995, 88: 819-824.